

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

INVENTOR(S): Takayuki TANAKA, et al.

APPLICANT: Mitsubishi Pharma Corporation

U.S.S.N.: Not Yet Assigned

ART UNIT: Not Yet Assigned

FILED: HERewith

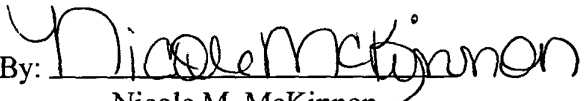
EXAMINER: Not Yet Assigned

FOR: A MEDICAMENT FOR PREVENTION AND/OR THERAPY OF ARTERIAL WALL

\*\*\*\*\*

**CERTIFICATE OF EXPRESS MAILING (Label No.: EV 34261405 US)**

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. section 1.10, on August 18, 2003 and is addressed to Mail Stop PATENT APPLICATION, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Arlington, VA 22313-1450.

By:   
Nicole M. McKinnon

\*\*\*\*\*

Mail Stop PATENT APPLICATION  
Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Arlington, VA 22313-1450

**TRANSMITTAL OF A CERTIFIED OF PRIORITY DOCUMENT**

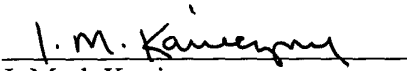
Sir:

Attached please find a certified copy of the foreign application from which priority is claimed for this case:

Country: JAPAN  
Application Number: 2002-258503  
Filing Date: 04 September 2002

Respectfully submitted,

Date: August 18, 2003  
Customer No.: 21874

  
J. Mark Konieczny  
(Reg. No. 47,715)  
EDWARDS & ANGELL LLP  
P.O. Box 9169  
Boston, MA 02209  
Tel: (617) 439-4444

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 2 年   9 月   4 日  
Date of Application:

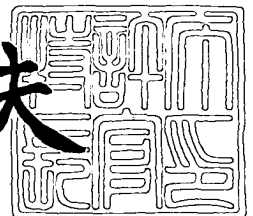
出 願 番 号            特 願 2 0 0 2 - 2 5 8 5 0 3  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 2 - 2 5 8 5 0 3 ]

出   願   人            三 菱 ウ ェ ル フ ェ ー マ 株 式 会 社  
Applicant(s):

2 0 0 3 年   8 月   7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号   出証特 2 0 0 3 - 3 0 6 3 6 0 5

【書類名】 特許願

【整理番号】 A21541A

【特記事項】 特許法第 3 0 条第 1 項の規定の適用を受けようとする特  
許出願

【提出日】 平成14年 9月 4日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

    【住所又は居所】 新潟県新潟市女池 1 - 1 3 - 2 5 ロイヤルコート藤 F 号  
棟 1 0 3 号室

    【氏名】 田中 孝幸

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府高槻市真上町 6 丁目 1 1 - 1 - 5 1 0

    【氏名】 森 龍彦

【特許出願人】

    【識別番号】 000006725

    【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社

【代理人】

    【識別番号】 110000109

    【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

    【代表者】 今村 正純

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 170347

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

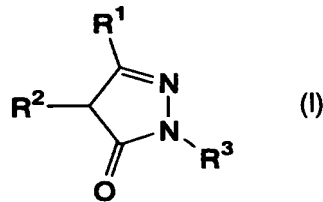
【書類名】 明細書

【発明の名称】 動脈壁障害の予防及び／又は治療のための医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 (I)：

【化 1】



(式中、 $R^1$ は、水素原子、アリール基、炭素数 1～5 のアルキル基又は総炭素数 3～6 のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数 1～5 のアルキル基又は炭素数 1～3 のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数 3～5 のアルキレン基を表し； $R^3$ は、水素原子、炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 5～7 のシクロアルキル基、炭素数 1～3 のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 1～5 のアルコキシ基、炭素数 1～3 のヒドロキシアルキル基、総炭素数 2～5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1～3 のアルキルメルカプト基、炭素数 1～4 のアルキルアミノ基、総炭素数 2～8 のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる 1～3 個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む動脈壁障害の予防及び／又は治療のための医薬。

【請求項 2】 式 (I) で示されるピラズロン誘導体が 3-メチル-1-フェニル-2-ピラズリン-5-オンである請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】 動脈壁障害が、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 又は冠動脈バイパス術 (CABG) によるものである、請求項 1 又は 2 に記載の医薬。

【請求項 4】 動脈壁障害が、経皮的冠動脈形成術（P T C A）又は冠動脈バイパス術（C A B G）後の再狭窄又新生内膜肥厚である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む動脈壁障害の予防及び／又は治療のための医薬に関する。

【0 0 0 2】

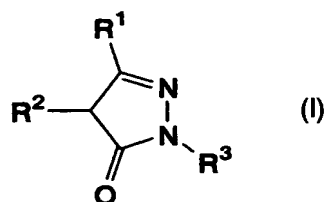
【従来の技術】

冠動脈形成術とは、心臓の動脈（冠動脈）における閉塞又は狭窄した病変をカテーテル法を用いて拡張する血管内の手術をいい、狭心症や心筋梗塞といった虚血性心疾患の治療のために用いられている。冠動脈形成術は、経皮的冠動脈形成術（PTCA）又は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）と呼ばれ、形成術に用いる器具の種類として、風船（バルーンカテーテル）、網目状の金属（ステント）、高速回転するオリーブ型のドリル（ロータープレート）、カッターを押し付け動脈硬化組織を切除するDCA（デーシーエー）などがある。PTCAは機械的に血管を拡張する治療なので、時に致命的な合併症を生じることがあり、また合併症以外に問題になるのは拡張した部分が再び狭くなる「再狭窄」である。これまで動物を用いたバルーン障害モデルにおいて各種抗酸化物質が新生内膜（neointimal formation）の肥厚を抑制するとの報告がある（非特許文献 1 参照）。

【0 0 0 3】

一方、下記式（I）：

【化 2】



(式中、 $R^1$ は水素原子、アリール、炭素数1～5のアルキル又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキルを表し、 $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数1～5のアルキル又は1～3のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数3～5のアルキレンを表し、 $R^3$ は水素原子、炭素数1～5のアルキル、炭素数5～7のシクロアルキル、炭素数1～3のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、又は炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～3のヒドロキシアルキル、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル、炭素数1～3のアルキルメルカプト、炭素数1～4のアルキルアミノ、総炭素数2～8のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニルを表す。)で表されるピラズロン誘導体については、医薬の用途として、脳機能正常化作用(特許文献1参照)、過酸化脂質生成抑制作用(特許文献2参照)、抗潰瘍作用(特許文献3参照)、及び血糖上昇抑制作用(特許文献4参照)等が知られている。

#### 【0004】

また、上記式(I)の化合物のうち、3-メチル-1-フェニル-2-ピラズリン-5-オンを有効成分とする製剤は、2001年6月以来、脳保護剤(一般名「エダラボン」、商品名「ラジカット」：三菱ウェルファーマ株式会社製造・販売)として上市されている。この「エダラボン」は、活性酸素に対して高い反応性を有することが報告されている(非特許文献2；非特許文献3参照)。このように、エダラボンは活性酸素をはじめとする種々のフリーラジカルを消去することで、細胞障害などを防ぐ働きをするフリーラジカルスカベンジャーである。しかしながら、これまでエダラボンが動脈壁障害に対して有効であるか否かの検討については全く報告がない。

#### 【0005】

##### 【非特許文献1】

Gordon A.A., et al., Proc.Natl.Acad.Sci., USA, 89, 11312-11316, 1992

**【特許文献 1】**

特公平 5 - 3 1 5 2 3 号公報

**【特許文献 2】**

特公平 5 - 3 5 1 2 8 号公報（例 1 の化合物）

**【特許文献 3】**

特開平 3 - 2 1 5 4 2 5 号公報

**【特許文献 4】**

特開平 3 - 2 1 5 4 2 6 号公報

**【非特許文献 2】**

Kawai, H., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 281(2), 921, 1997

**【非特許文献 3】**

Wu, TW. et al., Life Sci, 67(19), 2387, 2000

**【0 0 0 6】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明の課題は、動脈壁障害の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供することにある。

**【0 0 0 7】****【課題を解決するための手段】**

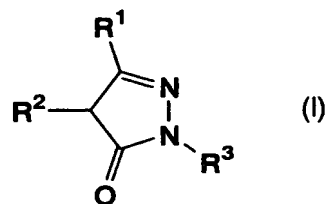
本発明者らは、上記課題を解決すべく種々の検討を行った結果、式（I）で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が、バルーン障害動物モデルにおいて新生内膜肥厚を有意に抑制することを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成された。

**【0 0 0 0 8】**

即ち、本発明によれば、下記式（I）で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む動脈壁障害の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

**【0 0 0 9】**

## 【化 3】



## 【0010】

(式中、 $R^1$ は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表し； $R^3$ は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

## 【0011】

本発明の好ましい態様によれば、式(I)で示されるピラズロン誘導体が3-メチル-1-フェニル-2-ピラズリン-5-オン若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物である上記医薬が提供される。

## 【0012】

本発明のさらに別の局面によれば、式(I)で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、動脈壁障害の予防及び／又は治療方法が提供される。本発明のさらに別の側面によれば、上記医薬の製造のための式(I)で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学



的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用が提供される。

【0013】

【発明の実施の形態】

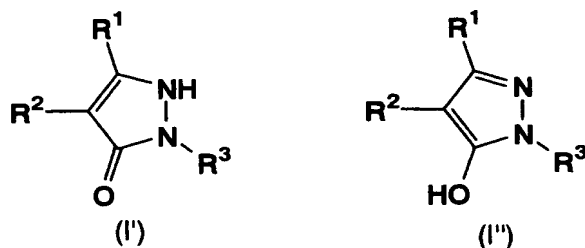
本発明の動脈壁障害の予防及び／又は治療のための医薬（以下、本発明の医薬という）は、本明細書に定義する式（I）で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含む。

【0014】

本発明で用いる式（I）で示される化合物は、互変異性により、以下の式（I'）又は（I''）で示される構造をもとりうる。本明細書の式（I）には、便宜上、互変異性体のうちの1つを示したが、当業者には下記の互変異性体の存在は自明である。本発明の医薬の有効成分としては、下記の式（I'）又は（I''）で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を用いてもよい。

【0015】

【化4】



【0016】

式（I）において、R<sup>1</sup>の定義におけるアリール基は単環性又は多環性アリール基のいずれでもよい。例えば、フェニル基、ナフチル基などのほか、メチル基、ブチル基などのアルキル基、メトキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基、塩素原子などのハロゲン原子、又は水酸基等の置換基で置換されたフェニル基等が挙げられる。アリール部分を有する他の置換基（アリールオキシ基など）におけるアリール部分についても同様である。

【0017】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の定義における炭素数1～5のアルキル基は直鎖状、分枝鎖状

のいずれでもよい。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が挙げられる。アルキル部分を有する他の置換基（アルコキシカルボニルアルキル基）におけるアルキル部分についても同様である。

#### 【0018】

R<sup>1</sup>の定義における総炭素数3~6のアルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。

#### 【0019】

R<sup>2</sup>の定義におけるアリールオキシ基としては、p-メチルフェノキシ基、p-メトキシフェノキシ基、p-クロロフェノキシ基、p-ヒドロキシフェノキシ基等が挙げられ、アリールメルカプト基としては、フェニルメルカプト基、p-メチルフェニルメルカプト基、p-メトキシフェニルメルカプト基、p-クロロフェニルメルカプト基、p-ヒドロキシフェニルメルカプト基等が挙げられる。

#### 【0020】

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の定義における炭素数1~3のヒドロシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。R<sup>3</sup>の定義における炭素数5~7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

#### 【0021】

R<sup>3</sup>の定義において、フェニル基の置換基における炭素数1~5のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、総炭素数2~5のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、炭素数1~3のアルキルメルカプト基としては、メチルメルカプト基、エチルメルカプト基、プロピルメルカプト基等が挙げられ、炭素数1~4のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられ、総炭素数2~8の

ジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

**【0022】**

本発明の医薬の有効成分として好適に用いられる化合物（I）として、例えば、以下に示す化合物が挙げられる。

3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン

；

1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(4-プロピルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

**【0023】**

1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(4-エトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(4-プロポキシフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(4-ブトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1 - (4-クロロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;  
1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

;

**【0024】**

1 - (4-ブロモフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;  
1 - (4-フルオロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;  
1 - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-  
オン;  
1 - (3-メチルメルカプトフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-  
オン;  
1 - (4-メチルメルカプトフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-  
オン;  
4 - (3-メチル-5-オキソ-2-ピラゾリン-1-イル) 安息香酸;  
1 - (4-エトキシカルボニルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-  
オン;  
1 - (4-ニトロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;  
3-エチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;  
1-フェニル-3-プロピル-2-ピラゾリン-5-オン;

**【0025】**

1, 3-ジフェニル-2-ピラゾリン-5-オン;  
3-フェニル-1-(p-トリル)-2-ピラゾリン-5-オン;  
1 - (4-メトキシフェニル) - 3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;  
1 - (4-クロロフェニル) - 3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;  
3, 4-ジメチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;  
4-イソブチル-3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;  
4 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-  
5-オン;  
3-メチル-4-フェノキシ-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;  
3-メチル-4-フェニルメルカプト-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-

オン;

【0026】

3, 3', 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-オン;

3-(エトキシカルボニルメチル)-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;

3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1, 3-ジメチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-エチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-ブチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(2-ヒドロキエチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-シクロヘキシル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-ベンジル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

【0027】

1-( $\alpha$ -ナフチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-メチル-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(4-ブトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

【0028】

1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1- (3, 4-ヒドロキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;  
;

1- (4-ヒドロキシフェニル) - 3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;  
;

1- (4-ヒドロキシメチルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;  
;

1- (4-アミノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1- (4-メチルアミノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;  
;

1- (4-エチルアミノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;  
;

1- (4-ブチルアミノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;  
;

1- (4-ジメチルアミノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;  
;

1- (アセトアミドフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン; 及び

1- (4-シアノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

#### 【0029】

本発明の医薬の有効成分としては、式 (I) で表される遊離形態の化合物のほか、生理学的に許容される塩を用いてもよい。生理学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、臭化水素塩、リン酸等の鉱酸との塩; メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩; ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩; マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩; アンモニア、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、N, N-ビス (ヒドロキシエチル) ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルタミン、L-グルタミン等のアミンとの塩が挙げられる。また、グリ

シンなどのアミノ酸との塩を用いてもよい。

#### 【0030】

本発明の医薬の有効成分としては、上記式（I）で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩の水和物、又は上記式（I）で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩の溶媒和物を用いてもよい。溶媒和物を形成する有機溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどを例示することができる。また、上記式（I）で表される化合物は、置換基の種類により1以上の不斉炭素を有する場合があります、光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

#### 【0031】

式（I）で表される化合物はいずれも公知の化合物であり、特公平5-31523号公報などに記載された方法により当業者が容易に合成できる。

#### 【0032】

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、通常は、有効成分である式（I）で示される化合物の重量として一般に経口投与の場合には一日あたり0.1~1000mg/kg体重、好ましくは一日あたり0.5~50mg/kg体重、であり、非経口投与の場合には一日あたり0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.1~10mg/kg体重である。上記投与量は1日1回又は2~3回に分けて投与するのが好ましく、年齢、病態、症状により適宜増減してもよい。

#### 【0033】

本発明の医薬としては、上記式（I）で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物をそのまま投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記の物質と薬理的及び製剤学的に許容される添加物を含む医薬組成物を調製して投与することが好ましい。

#### 【0034】

薬理的及び製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶

解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。

#### 【0035】

経口投与に適する医薬組成物には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。

#### 【0036】

注射あるいは点滴用に適する医薬組成物には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の添加物を用いることができる。

#### 【0037】

本発明の医薬の形態は特に限定されず、当業者に利用可能な種々の形態をとることができる。経口投与に適する医薬として、例えば、固体の製剤用添加物を用いて錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、又はトローチ剤などを調製することができ、液状の製剤用添加物を用いてシロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤などを調製することができる。また、非経口投与に適する医薬として、注射剤、点滴剤、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤などを調製することができる。なお、上記の式（I）の化合物を有効成分とする脳保護剤（点滴剤）が、すでに臨床において使用されているので（一般名「エダラボン」、商品名「ラジカット」：三菱ウェルファーマ株式会社製造・販売）、本発明の医薬において上記市販製剤をそのまま用いることができる。



**【0038】**

本発明の医薬は、動脈壁障害に有効である。すなわち、本発明の医薬は、動脈壁障害を防止する予防剤としての作用、及び／又は動脈壁障害を正常な状態に回復させる治療剤としての作用を有している。

**【0039】**

本明細書において、「動脈壁障害」は、動脈硬化により閉塞・狭窄した動脈をカテーテルを使って拡張する経皮的動脈形成術（PTA）、特に経皮的冠動脈形成術（PTCA）により生じる障害をいう。形成術を施す動脈については特に限定されず、冠動脈、脳血管、末梢動脈など全てを含む。また形成術の種類としては、バルーン血管拡張術（風船で膨らます）・ステント留置術（金属製の道具を挿入して広げる）、経カテーテル内膜切除術（血管の内側の病変を削る；アテレクトミー、ロータブレーター）、レーザー血管形成術（レーザーで閉塞を通す）、ならびにこれらの組み合わせ等が挙げられるが、限定はされない。さらに、上記「動脈壁障害」は、冠動脈の閉塞部の上下に静脈移植片（例えば患者自身の下腿より切り出した静脈）を接続して心筋への十分な血流を確保する冠動脈バイパス術（CABG）により生じる障害をも含む。また、「動脈壁障害」とは、例えば、新生内膜の肥厚、血管の内腔の再狭窄や再閉塞、弾力性及び伸縮性の低下などをいう。

**【0040】**

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的又は非経口的に投与することができる。例えば、経皮的冠動脈形成術（PTCA）や冠動脈バイパス術（CABG）に先立って予防的に本発明の医薬を経口投与しておくことができ、注射若しくは点滴などの非経口的投与によってPTCAやCABG中又はその前後に予防的に投与することもできる。また、PTCAやCABG後に再狭窄を起こした患者に対しては、症状の悪化の防止ないしは症状の軽減などを目的として、静脈内、動脈内に注射により投与することもできる。

**【0041】****【実施例】**

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記の実施

例により限定されるものではない。

#### 【0042】

合成例：3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン（以下、エダラボンと称す）の合成

エタノール 50 ml 中にアセト酢酸エチル 13.0 g 及びフェニルヒドラジン 10.8 g を加え、3 時間還流攪拌した。反応液を放冷後、析出した結晶をろ取り、エタノールより再結晶して、表題の化合物 11.3 g を無色結晶として得た。

収率 67%

融点 127.5～128.5℃

#### 【0043】

##### 実施例 1

##### （1）実験方法

日本白色ウサギをエダラボン群(n=6)とコントロール群(n=6)の2群に分け、10週間の1%コレステロール食負荷を行った。8週目に両群に腹部大動脈へのバルーン障害を行い、エダラボン群にはバルーン障害前日より連日エダラボン(10mg/kg、1日2回静注)を、コントロール群には生理食塩水を投与した。10週目に屠殺して腹部大動脈を摘出し、新生内膜／中膜比（血管断面の内膜面積／中膜面積比；I/M）を次のようにして測定した。まず、腹部大動脈を計5箇所、それぞれ5mm間隔で輪切りし、HE染色標本を作成した。新生内膜面積と中膜面積をコンピュータソフトで解析し、5箇所の平均値を求め、I/Mを計算した。

また、コレステロール食負荷開始前、バルーン障害時、屠殺時に血清総コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、過酸化脂質（LPO）を測定した。

#### 【0044】

##### （2）実験結果

##### ① 新生内膜／中膜比（I/M）

図1に、バルーン障害を与えたウサギ腹部大動脈の断面標本における新生内膜（n-intima）と中膜（n-media）の面積、面積比（I/M）を示す。I/Mはコントロール群（ $0.475 \pm 0.136$ ）に対してエダラボン群（ $0.344 \pm 0.055$ ）で有意に（ $p=0.01$ ）

8) 低く、エダラボン群はコントロール群に比べて新生内膜の肥厚を抑制したといえる。

#### 【0 0 4 5】

#### ② LP0（過酸化脂質）と新生内膜／中膜比（I/M）の関係

図 2 に、LP0（過酸化脂質）と新生内膜／中膜比（I/M）の関係を示す（上図：エダラボン群、中図：コントロール群、下図：エダラボン群， コントロール群を重ねた図）。コントロール群ではI/MはLP0と有意な正の相関関係が認められた（ $r=0.76$ ,  $p=0.029$ ）。エダラボン群でも同様の正の相関関係が認められた（ $r=0.79$ ,  $p=0.012$ ）。エダラボン群における回帰式の傾きはコントロール群に比べて小さかった。両群において回帰式の傾きに差があることにより、エダラボンによる新生内膜の肥厚抑制効果は血清脂質の酸化抑制とは異なる機序により達成されていると考えられる。

#### ③血清総コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、過酸化脂質（LP0）

各時点におけるTC、TG、LP0は両群間に有意差を認められず、エダラボンはTC、TG、LP0などの脂質系には明らかな影響は及ぼさなかった（図 3）。従って、エダラボンは血清中の過酸化脂質に影響のない投与量でも新生内膜の肥厚を抑制しうる可能性が示唆された。

#### 【0 0 4 6】

#### 実施例 2

##### （1）実験方法

##### 実験(1)

11週齢雌SDラットを、卵巣除去群(OVX)と、除去しない群(INT)に分け、OVX群に対し、エダラボン (Ed) (30mg/kg/日) (n=8)又はベヒクル (V) (n=7)経口投与を、INT群(n=4)に対してベヒクル (V)投与を行った。2Fバルーンにより右総頸動脈の血管内皮を擦過障害した。術直後より3日間投薬を行い、14日目に血管を取り出し、新生内膜と中膜の比(I/M)を計測した。

##### 実験(2)

2型糖尿病を呈する30週齢雄のOLETFラットを、エダラボン(Ed) (n=4)とベヒクル (V) (n=4)投与群に分け、上記血管傷害を施行した。術前3日前より術後14日目

まで投薬を続行し、新生内膜と中膜の比(I/M)を計測した。

#### 【0047】

#### (2) 実験結果

##### 実験 (1)

卵巣非除去+ベヒクル投与 (INT+V) 群に比べ、卵巣除去+ベヒクル投与 (OVX+V) 群は、著明な新生内膜形成が認められ (I/M:  $0.75 \pm 0.06$  対  $1.36 \pm 0.12$ )、卵巣除去+エダラボン (OVX+Ed) 群は、これを有意に抑制した ( $p < 0.01$ ) (I/M:  $0.82 \pm 0.09$ )。

##### 実験 (2)

ベヒクル (V) 投与群で認められた著明な新生内膜形成は、エダラボン群 (Ed) では有意に抑制された ( $p < 0.01$ ) (I/M:  $1.12 \pm 0.15$  対  $0.55 \pm 0.02$ )。

#### 【発明の効果】

本発明の医薬は、大動脈バルーン障害モデルにおいて新生内膜肥厚を抑制する作用を有することから、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 又は冠動脈バイパス術 (CABG) 後の再狭窄又新生内膜肥厚の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

#### 【図面の簡単な説明】

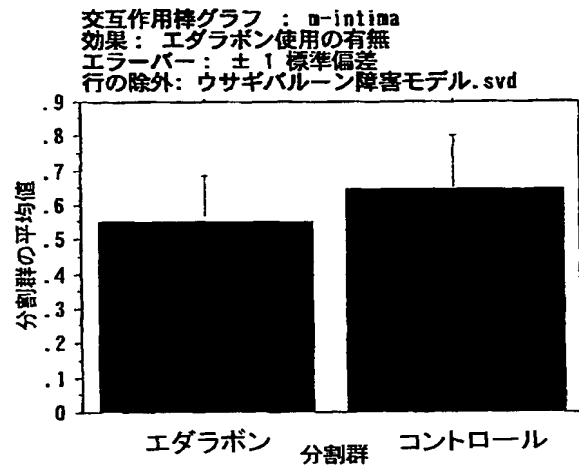
【図1】 バルーン障害を与えたウサギ腹部大動脈の断面標本における新生内膜 (n-intima) と中膜 (n-media) の面積、面積比 (I/M) を示す。

【図2】 LPO (過酸化脂質) と新生内膜／中膜比 (I/M) の関係を示す (上図：エダラボン群、中図：コントロール群、下図：エダラボン群、コントロール群を重ねた図)。

【図3】 コレステロール食負荷開始前、バルーン障害時、屠殺時における血清総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、過酸化脂質 (LPO) を測定結果を示す。

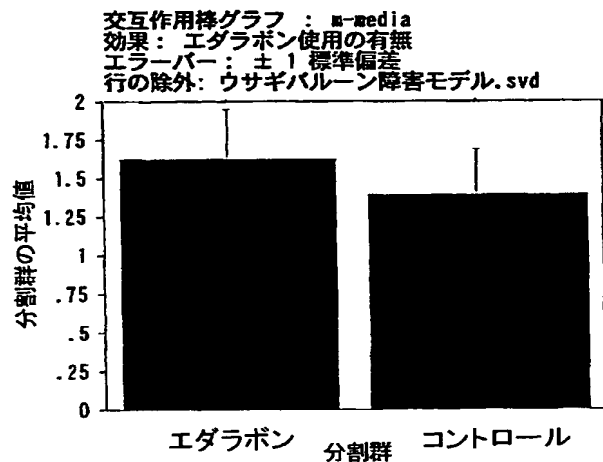
【書類名】 図面

【図 1】



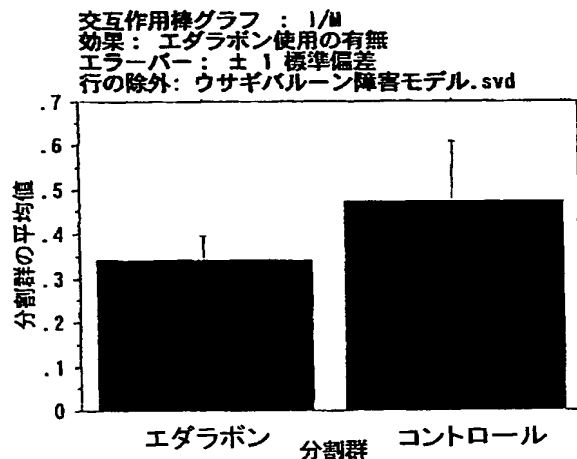
FisherのPLSD : m-intima  
 効果 : エダラボン使用の有無  
 有意水準 : 5 %  
 行の除外: ウサギバルーン障害モデル.svd

	平均値の差	棄却値	p値
y, n	-0.092	.148	.2072



FisherのPLSD : m-media  
 効果 : エダラボン使用の有無  
 有意水準 : 5 %  
 行の除外: ウサギバルーン障害モデル.svd

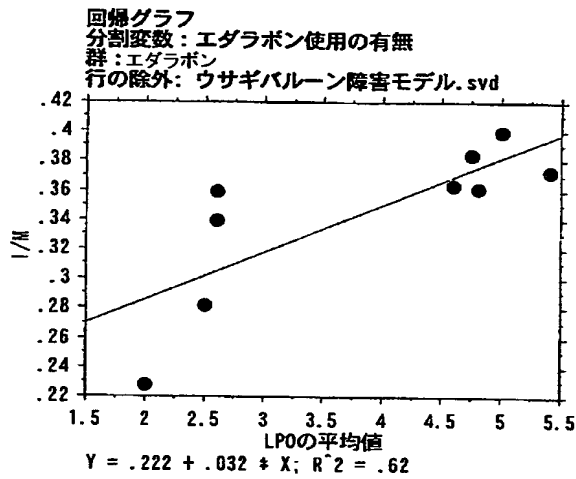
	平均値の差	棄却値	p値
y, n	.226	.321	.1540



FisherのPLSD : I/M  
 効果 : エダラボン使用の有無  
 有意水準 : 5 %  
 行の除外: ウサギバルーン障害モデル.svd

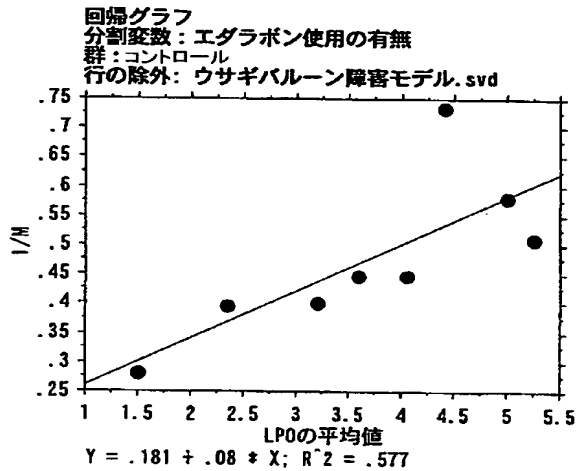
	平均値の差	棄却値	p値
y, n	-0.131	.105	.0175 S

【図 2】



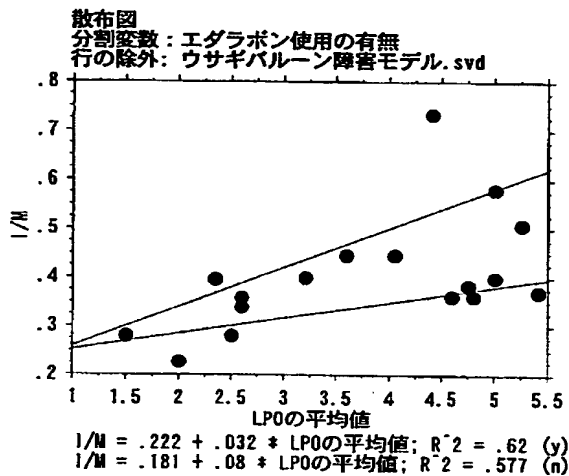
分散分析表  
 I/M 対 LPOの平均値  
 分割変数: エダラボン使用の有無  
 群: y  
 行の除外: ウサギバレーン障害モデル. svd

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値
回帰分析	1	.015	.015	11.404	.0118
残差	7	.009	.001		
合計	8	.024			



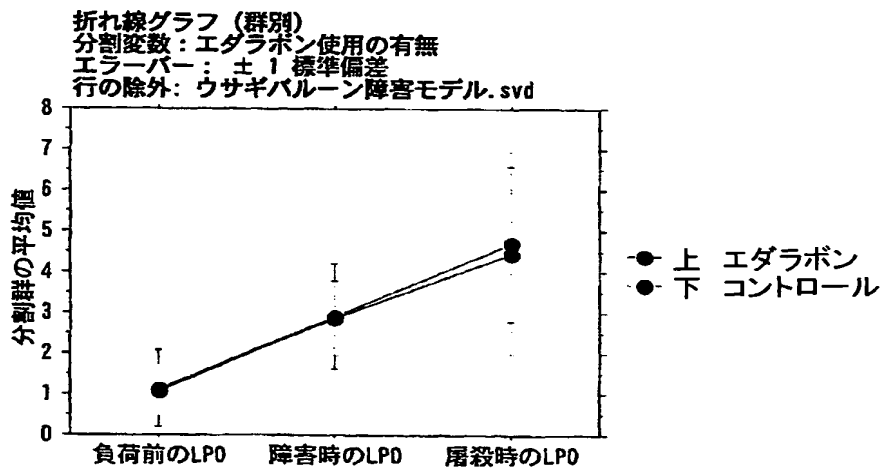
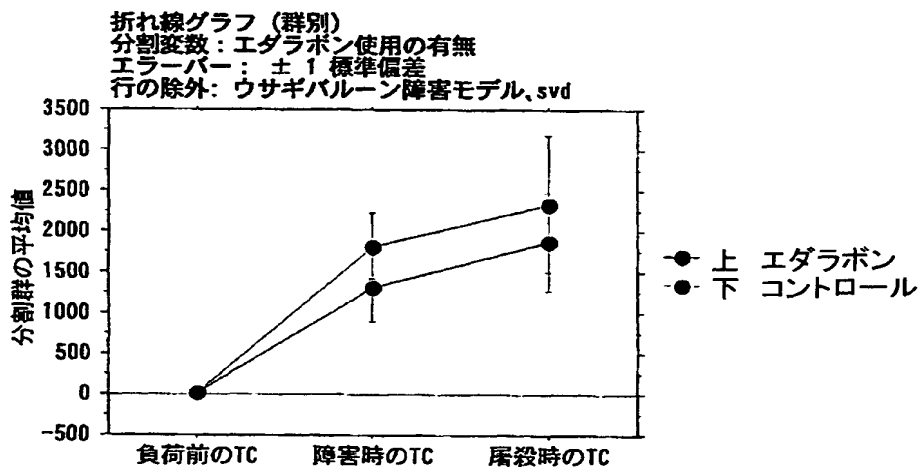
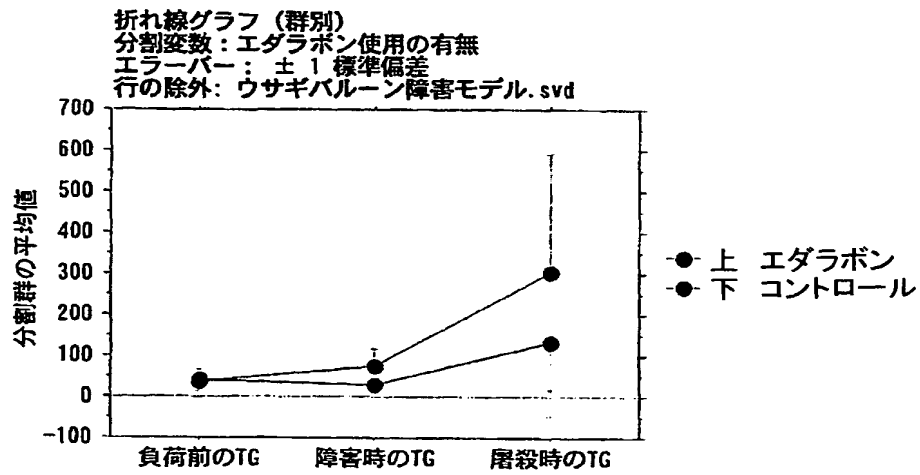
分散分析表  
 I/M 対 LPOの平均値  
 分割変数: エダラボン使用の有無  
 群: n  
 行の除外: ウサギバレーン障害モデル. svd

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値
回帰分析	1	.075	.075	8.175	.0288
残差	6	.055	.009		
合計	7	.129			



● 上: コントロール  
 ● 下: エダラボン

【図 3】



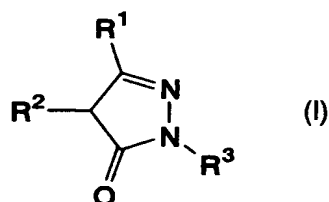
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 動脈壁障害の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供する。

【解決手段】 下記式（I）：

【化1】



（式中、 $R^1$ は、水素原子、アリール基、アルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を表し； $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、アルキル基又はヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同してアルキレン基を表し； $R^3$ は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又はアルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルメルカプト基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。）で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む動脈壁障害の予防及び／又は治療のための医薬。

【選択図】 なし



特願 2 0 0 2 - 2 5 8 5 0 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 6 7 2 5 ]

1. 変更年月日            2 0 0 1 年 1 0 月    1 日  
   [変更理由]            名称変更  
     住 所                大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号  
     氏 名                三菱ウェルファーマ株式会社
  
2. 変更年月日            2 0 0 1 年 1 0 月    1 日  
   [変更理由]            住所変更  
     住 所                大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号  
     氏 名                三菱ウェルファーマ株式会社